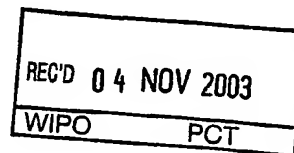


BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

PCT/EP03/10822

Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen:	102 46 340.9
Anmeldetag:	04. Oktober 2002
Anmelder/Inhaber:	Dr. David Wohlrab, Halle, Saale/DE
Bezeichnung:	Kombinationspräparat aus Hyaluronsäure und mindestens einem Lokalanästhetikum und dessen Verwendung
IPC:	A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 11. September 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Staischus
Staischus

Pfenning, Meinig & Partner GBR

Patentanwälte
European Patent Attorneys
European Trademark Attorneys
Dipl.-Ing. J. Pfenning (~1994)
Dipl.-Phys. K. H. Meinig (~1995)
Dr.-Ing. A. Butenschön, München
Dipl.-Ing. J. Bergmann*, Berlin
Dipl.-Chem. Dr. H. Reitzle, München
Dipl.-Ing. U. Grambow, Dresden
Dipl.-Phys. Dr. H. Gleiter, München
Dr.-Ing. S. Golkowsky**, Berlin
*auch Rechtsanwalt
**nicht Eur. Pat. Alt.

80336 München, Mozartstraße 17
Telefon: 089/530 93 36
Telefax: 089/53 22 29
e-mail: muc@pmp-patent.de
10719 Berlin, Joachimstaler Str. 10-12
Telefon: 030/88 44 810
Telefax: 030/88136 89
e-mail: bln@pmp-patent.de
01217 Dresden, Gostritzer Str. 61-63
Telefon: 03 51/87 18 160
Telefax: 03 51/87 18 162
e-mail: dd@pmp-patent.de

München,
4. Oktober 2002
Kombinations-
präparat (FO)

Dr. David Wohlrab
Mörikestrasse 13

06118 Halle (Saale)

Kombinationspräparat aus Hyaluronsäure und mindestens
einem Lokalanästhetikum und dessen Verwendung

Kombinationspräparat aus Hyaluronsäure und mindestens
einem Lokalanästhetikum und dessen Verwendung

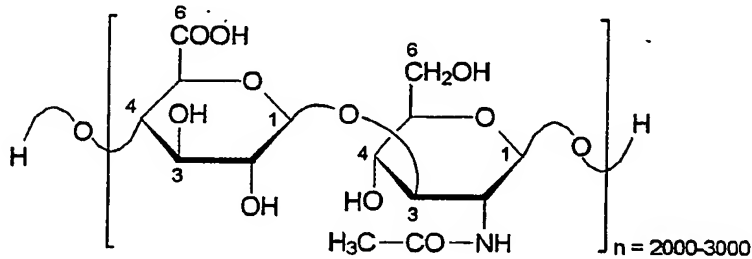
5

10

15

Die Erfindung betrifft ein Kombinationspräparat bestehend aus einem Wirkstoff A aus der Gruppe Hyaluronsäure, deren Salzen und Spaltprodukten, mindestens einem Wirkstoff B aus der Gruppe der Lokalanästhetika und deren Derivaten sowie gegebenenfalls weiteren Zusatzstoffen. Diese Kombinationspräparate finden Verwendung für die medizinische Behandlung von degenerativen und traumatischen Erkrankungen aller Gelenke, zur Behandlung von Gelenkknorpel- und Knorpelknochendefekten sowie Meniskus- und Bandscheibenläsionen wie z.B. Arthrose, Gelenkrheumatismus, Osteochondrosis dissecans, flake fractures, Meniskusläsionen sowie zur Behandlung von Haut- bzw. Schleimhautveränderungen auch unter kosmetischen Gesichtspunkten.

Der chemische Name für Hyaluronsäure ist Hyaluronan.
Seine chemische Struktur entspricht der Formel



Ungeachtet der positiven klinischen Erfahrungen mit hochmolekularer Hyaluronsäure bzw. deren Salzen (Masse $> 1 \times 10^6$ Dalton) ist die Kenntnis über den Wirkmechanismus unvollständig. Der bisherige Wissensstand weist intraartikulär applizierte Hyaluronsäure als ein Schmier- und Gleitmittel aus (A. Lussier et al. (1996); J Rheumatol. 23, 1579-1585; D. Scale et al. (1994); Current Therapeutic Research. 55, 220-232; M. Wobig et al. (1998) Clinical Therapeutics. 20, 410-423). Des Weiteren wurde nachgewiesen, daß Hyaluronsäure intraartikulär entzündungshemmende Eigenschaften besitzt (K.W.Marshall (1997) Today's Therapeutic Trends. 15, 99-108; K.W.Marshall (2000) Curr. Opin.Rheumatol. 12, 468-474).

Die Arthrose beginnt mit einer initialen Schädigung des Knorpelgewebes aufgrund verschiedener Ursachen. Dies hat eine reaktive Synovialitis zur Folge, welche ihrerseits sowohl pathologische Veränderungen der Synovialflüssigkeit, d.h. Abnahme der Konzentration und des Molekulargewichtes der Hyaluronsäure, sowie die Freisetzung von Entzündungsmediatoren bewirkt. Dies führt zu einer sekundären Knorpelschädigung und damit letztendlich zur Arthrose, welche neben dem

Knorpelgewebe auch alle anderen Gelenkstrukturen betrifft (J.P.Pelletier et al. (1993) J Rheumatol. 20, 19-24).

5 Es ist bekannt, daß intraartikulär applizierte Hyaluronsäure zur Verbesserung der Gelenkbeweglichkeit, zur Schmerzreduktion, zur Hemmung der Entzündungsprozesse und unter in vitro Bedingungen zur Steigerung der Chondrozyten-Proliferation führt (K.Kawasaki et al. (1999) Cell Physiol. 179, 142-148; D. Wohlrab et al. (2000) hylan news. 2; 2-5).

10
15 Ausgehend hiervon war es Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Kombinationspräparat bereitzustellen, daß in vielfältiger Form applizierbar ist und bei dem die Wirkstoffe gezielt retardiert freigesetzt werden können.

20 Diese Aufgabe wird durch das Kombinationspräparat mit den Merkmalen des Anspruchs 1 gelöst. Die Verwendung des Kombinationspräparats wird in Anspruch 15 beschrieben. Die weiteren abhängigen Ansprüche zeigen vorteilhafte Weiterbildungen auf.

25
30 Erfindungsgemäß wird ein Kombinationspräparat bereitgestellt, daß aus einem Wirkstoff A aus der Gruppe Hyaluronsäure, deren physiologischen Salzen und Spaltprodukten, mindestens einem Wirkstoff B aus der Gruppe der Lokalanästhetika und deren Derivaten sowie gegebenenfalls weiteren Zusatzstoffen besteht.

35 Es wurde festgestellt, daß durch die erhebliche Molekülgröße der Hyaluronsäure ($1-6 \times 10^6$ Da) diese mehrfach gespalten werden muss, bevor sie den intraartikulären Raum verlassen und abgebaut bzw. in Knorpelgewebe eingebaut werden kann. Diese Spaltungsprozesse

nehmen in Abhängigkeit von der Molmasse der Hyaluronsäure Stunden bis mehrere Tage in Anspruch.

5 Aufgrund dieser im Vergleich zu anderen niedermolekularen Substanzen, wie es z.B. Lokalanästhetika sind, verlängerten intraartikulären Verweildauer eignet sich hochmolekulare Hyaluronsäure, deren Salze oder Spaltprodukte als Träger für Substanzen, welche ohne derartige Bindung an ein Trägermolekül eine deutlich verkürzte intraartikuläre Verweildauer und damit eine sehr kurze Wirkdauer aufweisen.

10 Als galenische Formulierung kommen sämtliche aus dem Stand der Technik bekannten Formulierungen in Frage. Hierzu zählen insbesondere intraartikulär, intra-discal, subcutan, intracutan oder topisch anwendbare galenische Formulierungen.

15 Vorzugsweise werden als Wirkstoff A Verbindungen aus der Gruppe Hyaluronsäure, deren Salzen und Spaltprodukte und als Wirkstoff B Verbindungen aus der Gruppe der Lokalanästhetika und deren Derivaten Verbindungen gewählt, die untereinander eine chemische oder physikalische Bindung aufweisen, wobei der Wirkstoff B retardiert freisetzbar ist. Der pH-Wert der Formulierung ermöglicht dabei eine optimale Bindung zwischen den beiden Wirkstoffen und die Freigabe des Wirkstoffes B kann über die Veränderung des pH-Wertes des Umgebungsmediums gesteuert werden.

20 Vorzugsweise ist der Wirkstoff A in dem Kombinationspräparat in einer Konzentration zwischen 0,001 und 5 Gew.-% oder bevorzugt zwischen 0,2 und 2,0 Gew.-% enthalten. Der Wirkstoff B ist vorzugsweise in einer Konzentration zwischen 0,001 und 20 Gew.-%, bevorzugt zwischen 0,001 und 5,0 Gew.-% enthalten.

Weiterhin können in dem Kombinationspräparat weitere Zusatzstoffe enthalten sein. Hierzu zählen beispielsweise Substanzen mit Radikalfänger-Eigenschaften, insbesondere Tocopherolderivate oder Ascorbinsäurederivate. Des Weiteren können Substanzen des hyalinen Knorpelgewebes eingesetzt werden, insbesondere Glucosaminsulfatderivate oder Chondroitinsulfatderivate. Weiterhin können Substanzen mit steroidaler und corticosteroidaler Wirkung eingesetzt werden, insbesondere Glucocorticoide. Als Zusatzstoffe kommen weiterhin nicht-steroidale Antiphlogistika, die auch als Anti-Rheumatika bezeichnet werden, insbesondere Indometacin, Dichlorphenac oder Salicylsäurederivate und Analgetica, insbesondere Oxicame, Anilin- oder Anthranilsäurederivate in Frage. Das Kombinationspräparat kann als Zusatzstoff ebenfalls Substanzen mit hemmender Wirkung auf die Prostaglandinsynthese, insbesondere Lipoxxygenase-Hemmer, Cyclooxygenase-Hemmer und Phospholipase-A2-Hemmer. Ebenso kommen als Zusatzstoffe Wachstumsfaktoren, insbesondere Retinol oder Bone Morphogenetic Proteins (BMP's), Vitamine, insbesondere Vitamin A, C, B12 oder Biotin, Antioxidantien, insbesondere Flavonoide oder Glutathion, und Substanzen mit wasserbindenden Eigenschaften, insbesondere Harnstoff oder Arginin in Frage.

Das Kombinationspräparat kann als beliebige galenische Formulierung, z.B. als Lösung, Suspension, Emulsion, Paste, Salbe, Gel, Creme, Lotion, Lack, Puder, Seife, tensidhaltiges Reinigungspräparat, Öl, Lippenstift, Lippenpflegestift, Mascara, Eyeliner, Lid-schatten, Rouge, Puder-, Emulsions- oder Wachs-Make ups, Sonnenschutz-, Prä- und Aftersun-Präparate oder als Spray hergestellt werden.

Die Anwendung des Kombinationspräparats kann sowohl

am Menschen als auch an Tieren erfolgen. Die erfindungsgemäßen Kombinationspräparate können sowohl in der Human- und Veterinärmedizin sowie in der Kosmetik angewendet werden.

5

10

15

Die Anwendungsgebiete der Kombinationspräparate betreffen die human- und veterinärmedizinische Therapie, Prophylaxe und/oder Metaphylaxe von degenerativen oder traumatischen Gelenkerkrankungen und Gelenkfunktionsstörungen, Gelenkknorpel- und Knorpelknochendefekten, Meniskus- und Bandscheibenerkrankungen. Hierzu zählen beispielsweise die Steigerung der Chondrozyten-Proliferation, die Stabilisierung und/oder Regeneration von Gelenkstrukturen, insbesondere des Gelenkknorpels und der Menisci, die Steigerung der Gelenkbeweglichkeit und die Hemmung von Entzündungsprozessen.

20

Ebenso kann das Kombinationspräparat allerdings auch zur Behandlung von Haut- oder Schleimhautveränderungen sowohl unter medizinischen wie kosmetischen Gesichtspunkten eingesetzt werden.

5

30

Erfindungsgemäß wird ebenso die Verwendung mindestens eines Wirkstoffes A aus der Gruppe Hyaluronsäure, deren Salzen und Spaltprodukten in Kombination mit mindestens einem Wirkstoff B aus der Gruppe der Lokalanästhetika und deren Derivaten zur Herstellung eines Arzneimittels zur human- und veterinärmedizinischen Therapie, Prophylaxe und/oder Metaphylaxe von Gelenkerkrankungen und Gelenkfunktionsstörungen beansprucht.

35

Die Erfindung soll anhand der folgenden Beispiele und Figuren erläutert werden, ohne sie darauf zu beschränken.

Beispiel 1:**Physiologische Verträglichkeit der erfindungsgemäßen galenischen Formulierungen****Herstellung:**

Lidocainhydrochlorid (Universitätsapotheke der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg) und Hyaluronsäure (Aqua Biochem, Dessau) ($MG\ 1,5 \times 10^6\ Da$) lagen primär in Pulverform vor. Zur Herstellung von 2%-igen Stammlösungen wurden entsprechende Mengen in RPMI-Medium (Seromed, Berlin) gelöst und anschließend steril filtriert. Zur Herstellung eines Lidocain-Hyaluronsäure-Gemisches wurden diese Stammlösungen zu gleichen Teilen vermischt. Die Substanzzugabe zur Zellkultur erfolgte am 10. Kulturtag beim Mediumwechsel. Hier wurden entsprechende Mengen der Testsubstanzen (Stammlösungen) zugegeben, so daß eine jeweilige Endkonzentration von $5 \times 10^{-5}\ mmol/l$ erreicht wurde.

Präparation des biologischen Materials:

Die Untersuchungen erfolgten an humanen Chondrozyten, welche aus arthrotisch verändertem Kniegelenksknorpel isoliert wurden. Das Knorpelgewebe entstammte den bei der Implantation von Knie totalendoprothesen resizierten femoralen Gelenkflächen. Es wurde ausschließlich arthrotisch verändertes Knorpelgewebe von drei verschiedenen Spendern ohne bekannte relevante Nebenerkrankungen, insbesondere ohne rheumatoide Arthritis, verwandt.

Die intraoperativ gewonnenen Knochen-Knorpelfragmente wurden zunächst in steriles L15 Medium (Seromed, Berlin) als Transportmedium überführt. Anschließend erfolgte unter sterilen Bedingungen die Ablösung des

Knorpelgewebes vom subchondralen Knochen mittels Skalpells sowie eine scharfe Durchtrennung des Gewebes in ca. 1mm³ große Stücke. Die enzymatische Isolierung der Chondrozyten aus den Knorpelstücken erfolgte mittels Pronase und Kollagenase A (Boehringer Mannheim) über eine Zeitspanne von 16 Stunden.

Versuchsbedingungen:

Die isolierten Chondrozyten wurden in 24-er well Platten in RPMI-Medium (Seromed, Berlin) unter Zusatz verschiedener Antibiotika bei 37°C und 5% Kohlendi-oxid im Brutschrank als Monolayerkultur kultiviert. Der Mediumwechsel erfolgte alle 2 Tage. Nach 10 Kulturtagen erfolgte letztmalig ein Mediumwechsel und hierbei die Zugabe der jeweiligen Testsubstanzen, welche im Kulturmedium gelöst wurden. Zusätzlich wurde jeweils eine unbehandelte Chondrozytenpopulation als Kontrolle mitgeführt.

Versuchsdurchführung:

Die Messung des ³H-Thymidineinbaus als Maß für die DNA-Syntheseleistung erfolgte 24, 48 bzw. 72 Stunden nach Substanzzugabe. Am Ende der Kulturdauer wurde zu der Zellkultur je well 20 µl ³H-methyl-Thymidin (spezifische Aktivität 60,3 Ci/mmol; American Radiolabeled Chemicals Inc., St. Louis, USA) zugegeben. Zwei Stunden nach ³H-Thymidinzugabe wurde das Medium aus den Kammern mit Hilfe eines Cell Harvesters (Berthold GmbH, Bad Wildbad) abgesaugt. Jede Kulturkammer wurde mit 200 µl Trypsin beschickt und nach 20 Minuten wurde die Zellsuspension über einen Filter abgesaugt. Anschließend erfolgte die Messung der Radioaktivität der Zellen im Filterpapier mit Hilfe eines Flüssigkeitsszintillationszählers (WINSPECTRAL 1414, Wallace-ADL GmbH, Freiburg, Deutschland).

Die Ergebnisse für die physiologische Verträglichkeit der erfindungsgemäßen galenischen Formulierungen sind in Fig. 1 dargestellt.

Fig. 1 zeigt den Einfluss von Hyaluronsäure (Hys) ($1,5 \times 10^6$ Da, 5×10^{-5} mmol/l), Lidocain (Lido) (5×10^{-5} mmol/l) und Hyaluronsäure-Lidocain-Gemisch (Hys+Lido) (je 5×10^{-5} mmol/l) auf den ^3H -Thymidineinbau von in vitro kultivierten humanen Chondrozyten (N=3) nach 48 h Inkubationszeit. Jeder Messwert ist der Mittelwert von 8 Einzelmessungen.

Beispiel 2:

Beeinflussung der Proliferation humaner Chondrozyten durch Lidocain

Herstellung:

Lidocainhydrochlorid (Universitätsapotheke der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg) lag primär in Pulverform vor. Dieses wurde in entsprechender Menge in RPMI-Medium (Seromed, Berlin) gelöst, so daß eine Endkonzentration von 0,1 mmol/l Lidocain vorlag. Anschließend erfolgte die Sterilfiltration. Die Substanzzugabe zur Zellkultur erfolgte ab dem 2. Kulturtag bei jedem Mediumwechsel. Hier wurden entsprechende Mengen der Testsubstanzen (Stammlösungen) zugegeben, so daß eine jeweilige Endkonzentration von 5×10^{-5} mmol/l erreicht wurde.

Präparation des biologischen Materials

Die Präparation des Knorpelgewebes und der daraus isolierten Chondrozyten erfolgte analog den in Beispiel 1 dargestellten Methoden.

Versuchsbedingungen:

Die isolierten Chondrozyten wurden in 24-er well
Platten in RPMI-Medium (Seromed, Berlin) unter Zusatz
verschiedener Antibiotika bei 37°C und 5% Kohlendi-
oxid im Brutschrank als Monolayerkultur kultiviert.
Der Mediumwechsel erfolgte alle 2 Tage. Ab dem ersten
Mediumwechsel erfolgte die Zugabe des Lidocains im
Zellkulturmedium in einer Konzentration 0,1 mmol/l.
Zusätzlich wurde jeweils eine unbehandelte Chondro-
zytenpopulation als Kontrolle mitgeführt. Die Kultur-
dauer betrug 6, 12 bzw. 18 Tage.

Versuchsdurchführung:

Die Messung des ^3H -Thymidineinbaus als Maß für die
DNA-Syntheseleistung erfolgte am jeweiligen Ende der
Kulturdauer analog dem im Beispiel 1 dargestellten
Verfahren. Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in
Fig. 2 dargestellt.

Fig. 2 zeigt den Einfluß von Lidocain (0,1 mmol/l)
auf den ^3H -Thymidineinbau von in vitro kultivierten
humanen Chondrozyten (N=6). Substanzzugabe am 2. Kul-
turtag. Jeder Messwert ist der Mittelwert von 8 Ein-
zelmessungen

Beispiel 3

Die optimale Bindung des Lokalanästhetikums bzw. der
Lokalanästhetika oder den Derivaten dieser Verbindun-
gen an Hyaluronsäure und/oder den physiologisch ver-
träglichen Salzen der Hyaluronsäure sowie von Spalt-
produkten dieser Verbindungen am Beispiel des Lidoca-
ins.

Tabelle 1 zeigt nachfolgend den Anteil an freiem Lidocain bei unterschiedlichen Lidocainkonzentrationen (Konz. Hyaluronsäure=0,05%)

Konz. Lidocain [%]		0,025	0,05	0,01	0,2	0,3	0,4	0,5
Freies Lidocain [%]	pH 6,9	54	55	70	71	87	89	93
	pH 7,9	34	81	79	82	89	91	105

Experimentelle Bedingungen:

3D CE system der Fa. Hewlett Packard mit fused silica Kapillare 40,0 (48,5) cm mit Innendurchmesser 50 μ m, Temp.: 25°C, Druckinjektion: 50 mbar x sec, Spannung: +30 kV, UV-Detektion: kathodenseitig bei λ = 195 nm und 200 nm, Injektionszeit: 200 sec. Durch die Injektionszeit wurden 7,5 cm der Kapillare mit der Probe gefüllt, um eine optimale Trennung der Peaks zu erreichen.

Anhand der elektrophoretischen Frontalanalyse konnte gezeigt werden, daß eine Wechselwirkung zwischen Hyaluronsäure (Hys) und Lidocain auftritt. Wenn gleiche prozentuale Anteile von Hys und Lidocain bzw. wenn prozentual weniger Lidocain als Hys vorliegt, wird der größte Anteil an Lidocain an Hys gebunden. Der Mechanismus der Wechselwirkung beruht auf einer Einlagerung des Lidocains in die helixartigen Knäuel der Hys, da auch bei pH-Wert 7,9, wenn Lidocain zur Hälfte undissoziiert vorliegt (pKs-Wert = 7,9 in Anwesenheit von Hys). Ausserdem sind ionische Bindungen an

der Wechselwirkung beteiligt, da bei pH 6,9, wenn Lidocain vollständig dissoziiert vorliegt, weniger freies Lidocain detektiert werden konnte (außer bei einer Lidocainkonz. = 0,025%).

Beispiel 4

Retardierte Freisetzung des Lokalanästhetikums bzw. der Lokalanästhetika oder den Derivaten dieser Verbindung aus Formulierungen, die Hyaluronsäure und/oder den physiologisch verträglichen Salzen der Hyaluronsäure sowie von Spaltprodukten dieser Verbindungen enthalten, am Beispiel des Lidocains.

Tabelle 2 zeigt nachfolgend den Flux des Lidocains durch eine Dialysemembran mit und ohne Hyaluronsäure (Hys) im Donorkompartiment

pH-Wert		3,1	6,0	6,5	6,9	7,7	9,0
Flux [mg h ⁻¹ cm ⁻²]	Lidocain	0,32	0,355	0,315	0,42	0,35	0,09
	Lidocain + Hys	0,27	0,256	0,234	0,27	0,23	0,04
Differenz [%] Flux _{Lidocain} - Flux _{Lidocain+Hys}		15,6	27,8	25,8	35,7	34,3	55,6

Experimentelle Bedingungen:

Diffusionszelle mit Diffusionsfläche (A) = 15,9 cm² und einer Natrium-Cellulose-Xanthogenat-(Nephrophan)Dialyse Membran, Volumen (V) des Donor- (DK) und des Akzeptorkompartiments (AK) = 20 ml, Diffusionszeit = 4 h, Temp.: 37°C, Konzentration der Hys im Donorkompartiment = 0,25% und die Anfangskonzentration des Lidocains im Donorkompartiment = 0,05%.

Berechnung des Fluxes:

$$\text{Flux} = \frac{C_{AK} V_{AK}}{A t}$$

Dabei sind:

C_{AK} = Konzentration des Lidocains im AK und

t = Diffusionszeit.

Anhand der Resultate, die in der Dialysezelle erhalten wurden, zeigte sich, daß der Flux des Lidocains durch diese Porenmembran bei Anwesenheit der Hys im Donorkompartiment erheblich reduziert wurde. Am stärksten ausgeprägt ist der Effekt bei $\text{pH} = 9,0$, dort liegt Lidocain weitgehend undissoziiert vor. Dies bestätigt die Resultate, die in Beispiel 3 beschrieben wurden, daß der Mechanismus der Wechselwirkung zwischen Lidocain und Hys auf einer Einlagerung des Lidocains in die helixartigen Knäuel der Hys beruht. Aber auch bei pH -Werten zwischen 6,9 und 7,7 ist eine starke Reduzierung des Lidocainfluxes zu beobachten. Das bestätigt, daß auch ionogene Bindungen and der Interaktion zwischen Lidocain und Hys beteiligt sind. Verschiebt man den pH -Wert in den sauren Bereich z.B. nach $\text{pH} = 3,1$, dort liegt die Hys weitgehend undissoziiert vor, wird der Lidocainflux weniger stark reduziert. Das zeigt deutlich, daß auch ionogene Bindungen an der Wechselwirkung beteiligt sind.

Insgesamt kann festgestellt werden, daß ein starker Retardeffekt hinsichtlich der Freisetzung des Lidocains aus dem Lidocain-Hys-Komplex erzielt werden kann. Dadurch kann die Wirkung des Lidocains in biologischen Systemen (z.B. im Kniegelenk) erheblich verlängert werden.

Patentansprüche

- 5 1. Kombinationspräparat bestehend aus mindestens
 einem Wirkstoff A aus der Gruppe Hyaluronsäure,
 deren Salzen und Spaltprodukten, mindestens ei-
10 nem Wirkstoff B aus der Gruppe der Lokalanästhe-
 tika und deren Derivaten sowie gegebenenfalls
 weiteren Zusatzstoffen.
2. Kombinationspräparat nach Anspruch 1,
 dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe A und
15 B chemisch oder physikalisch aneinander gebunden
 sind, und dass Wirkstoff B retardiert freisetz-
 bar ist.
3. Kombinationspräparat nach mindestens einem der
 vorhergehenden Ansprüche,
20 dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff A in
 einer Konzentration zwischen 0,001 und 5 Gew.-%,
 bevorzugt zwischen 0,2 und 2 Gew.-% enthalten
 ist.
4. Kombinationspräparat nach mindestens einem der
25 vorhergehenden Ansprüche,
 dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff B in
 einer Konzentration zwischen 0,001 und 20 Gew.-
 %, bevorzugt zwischen 0,001 und 5,0 Gew.-% ent-
30 halten ist.
5. Kombinationspräparat nach mindestens einem der
 vorhergehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet, daß als Zusatzstoff Substanzen mit Radikalfängereigenschaften, insbesondere Tocopherolderivate und/oder Ascorbinsäurederivate, enthalten sind.

5

6. Kombinationspräparat nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß als Zusatzstoff Substanzen des hyalinen Knorpelgewebes, insbesondere Glucosaminsulfatderivate und/oder Chondroitinsulfatderivate, enthalten sind.

10

7. Kombinationspräparat nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß als Zusatzstoff Substanzen mit steroidaler oder corticosteroidaler Wirkung, insbesondere Glucocorticoide, enthalten sind.

15

8. Kombinationspräparat nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß als Zusatzstoff nichtsteroidaler Antiphlogistika, insbesondere Indometacin, Dichlorphenac oder Salicylsäurederivate, enthalten sind.

20

25

9. Kombinationspräparat nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß als Zusatzstoff Analgetika, insbesondere Oxicame, Anilin- oder Anthranilsäurederivate, enthalten sind.

30

10. Kombinationspräparat nach mindestens einem der

vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß als Zusatzstoff Sub-
stanzen mit hemmender Wirkung auf die
Prostaglandinsynthese, insbesondere Lipoxigena-
sehemmer, Cyclooxygenasehemmer und Phospholipa-
se-A2-Hemmer, enthalten sind.

5

11. Kombinationspräparat nach mindestens einem der
vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß als Zusatzstoff
Wachstumsfaktoren, insbesondere Retinol oder Bo-
ne Morphogenetic Proteins (BMP's), enthalten
sind.

10

15

12. Kombinationspräparat nach mindestens einem der
vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß als Zusatzstoff Vit-
amine, insbesondere Vitamin A, C, B12 oder Bio-
tin, enthalten sind.

20

13. Kombinationspräparat nach mindestens einem der
vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß als Zusatzstoff An-
tioxydantien, insbesondere Flavonoide oder
Glutathion, enthalten sind.

25

14. Kombinationspräparat nach mindestens einem der
vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß als Zusatzstoff Sub-
stanzen mit wasserbindenden Eigenschaften, ins-
besondere Harnstoff oder Arginin, enthalten
sind.

30

- 5 15. Verwendung des Kombinationspräparats nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche zur human- und veterinärmedizinischen Therapie, Prophylaxe und/oder Metaphylaxe von degenerativen oder traumatischen Gelenkerkrankungen und Gelenkfunktionsstörungen.
- 10 16. Verwendung des Kombinationspräparats nach Anspruch 15 zur human- und veterinärmedizinischen Therapie, Prophylaxe und/oder Metaphylaxe von Gelenkknorpel- und Knorpelknochendefekten.
- 15 17. Verwendung des Kombinationspräparats nach Anspruch 15 zur human- und veterinärmedizinischen Therapie, Prophylaxe und/oder Metaphylaxe von Meniskus- und Bandscheibenerkrankungen.
- 20 18. Verwendung des Kombinationspräparats nach Anspruch 15 zur Steigerung der Chondrozytenproliferation.
- 25 19. Verwendung des Kombinationspräparats nach Anspruch 15 zur Stabilisierung und/oder Regeneration von Gelenkstrukturen, insbesondere des Gelenkknorpels und des Meniskus.
- 30 20. Verwendung des Kombinationspräparats nach Anspruch 15 zur Steigerung der Gelenkbeweglichkeit.
21. Verwendung des Kombinationspräparats nach Anspruch 15 zur Hemmung von Entzündungsprozessen.

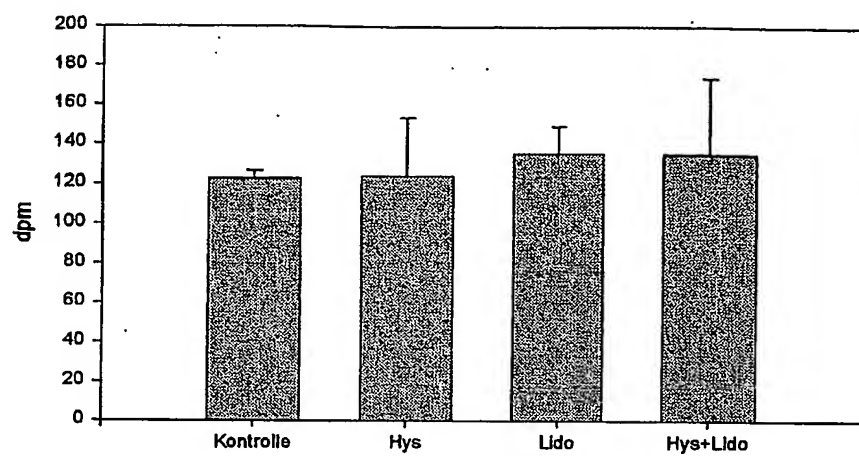
22. Verwendung des Kombinationspräparats nach Anspruch 15 zur Behandlung von Haut- bzw. Schleimhautveränderungen.

5

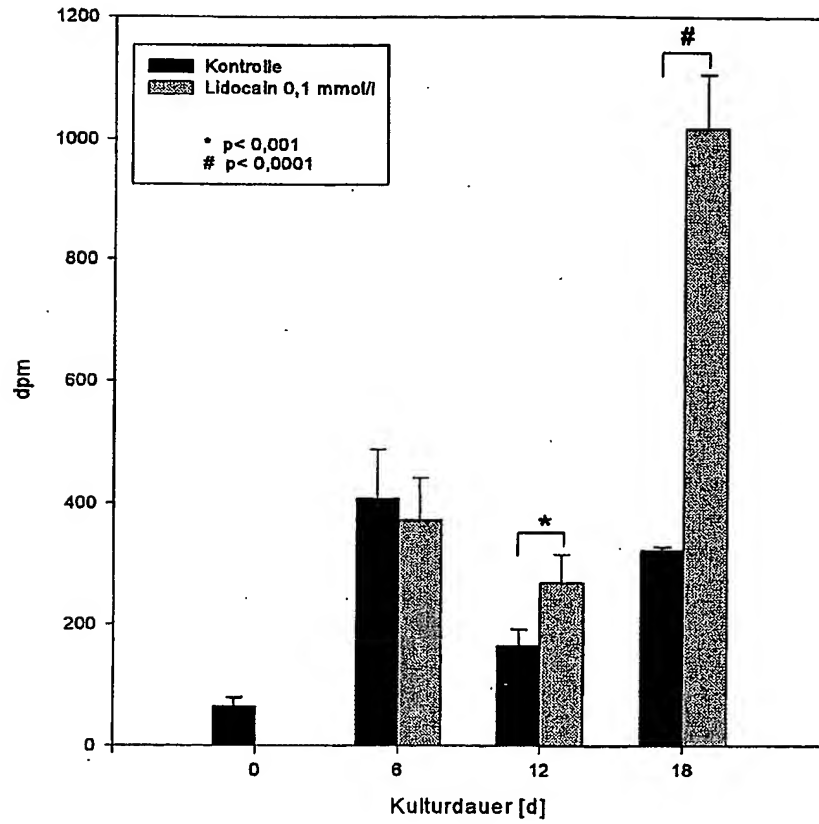
23. Verwendung von Hyaluronsäure, deren Salzen und Spaltprodukte in Kombination mit mindestens einem Wirkstoff aus der Gruppe der Lokalanästhetika und deren Derivate zur Herstellung eines Arzneimittels zur human- und veterinärmedizinischen Therapie, Prophylaxe und/oder Metaphylaxe von degenerativen oder traumatischen Gelenkerkrankungen und Gelenkfunktionsstörungen.

10

Figur 1



Figur 2



CERTIFICATION UNDER 37 CFR 1.10

"Express Mail" Label Number: EV 420399132 US

Date of Deposit: April 1, 2005

I hereby certify that this transmittal document with respect to the U.S. national phase of the above-referenced International Patent Application, including all of the items listed thereon as enclosures, is being deposited with the United States Postal Service "Express Mail Post Office to Addressee" Service under 37 CFR 1.10 on the date indicated above and is addressed to Mail Stop PCT, Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450.

Jennifer Beedles

Jennifer Beedles

Printed Name of Person Signing:

Signature